

基于免疫激活动力学的放疗与免疫治疗联合的放疗时机最优控制模型与仿真分析

冯焕敏, 陈子帆

福建师范大学数学与统计学院, 福建 福州

收稿日期: 2026年6月24日; 录用日期: 2026年7月18日; 发布日期: 2026年7月27日

摘要

放疗与免疫治疗联合应用在肿瘤控制中表现出协同效应, 而放疗时机是决定疗效的关键因素。本文基于放疗与免疫治疗协同作用的肿瘤动力学模型, 构建以肿瘤总体积最小化和生存时间最大化为目标的两个最优控制模型, 定量分析了首次放疗时间与分次放疗间隔对治疗效果的影响。数值结果表明, 尽早启动首次放疗并最大限度缩短分割间隔可显著提升联合治疗的整体疗效; 此外, 敏感性分析结果表明, 首次放疗时间对肿瘤控制的影响显著高于分割时间间隔。

关键词

放疗, 免疫治疗, 最优控制, 肿瘤体积, 分次间隔

Optimal Control Model and Simulation Analysis of Radiotherapy Timing for the Combination of Radiotherapy and Immunotherapy Based on Immune Activation Kinetics

Huanmin Feng, Zifan Chen

School of Mathematics and Statistics, Fujian Normal University, Fuzhou Fujian

Received: June 24, 2026; accepted: July 18, 2026; published: July 27, 2026

Abstract

The combined application of radiotherapy and immunotherapy shows a synergistic effect in tumor

文章引用: 冯焕敏, 陈子帆. 基于免疫激活动力学的放疗与免疫治疗联合的放疗时机最优控制模型与仿真分析[J]. 应用数学进展, 2026, 15(7): 279-290. DOI: 10.12677/aam.2026.157322

control, and the timing of radiotherapy is a key factor determining the therapeutic efficacy. Based on the tumor dynamics model of the synergistic effect of radiotherapy and immunotherapy, this paper constructs two optimal control models with the goals of minimizing the total tumor volume and maximizing the survival time. We quantitatively analyze the influence of the start time of the first fraction and the interval between fractions on the treatment effect. The numerical results show that initiating the first fraction as early as possible and minimizing the interfraction interval can significantly improve the overall efficacy of the combined treatment. Moreover, the sensitivity analysis results indicate that the impact of the start time of the first fraction on tumor control is significantly higher than that of the interfraction interval.

Keywords

Radiotherapy, Immunotherapy, Optimal Control, Tumor Volume, Interfraction Interval

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癌症严重威胁人类健康, 是全球主要致死病因之一, 不仅造成了沉重的社会医疗负担, 还给无数家庭带来巨大的经济压力。据统计, 截止至 2023 年, 全球癌症新发病例约 1850 万例, 死亡人数约 1040 万 [1]。传统的癌症治疗手段包括手术治疗、放疗与化疗等。其中, 放疗主要通过破坏肿瘤细胞的 DNA 结构 [2], 使得肿瘤死亡, 但同时也会破坏正常的组织细胞。因此, 放疗存在一定的局限性, 为了进一步优化疗效, 临床上尝试探索新的治疗方法, 发现免疫治疗具有良好的治疗效果 [3] [4]。目前主要的免疫治疗方法是使用免疫检查点抑制剂, 以解除肿瘤微环境对免疫细胞的抑制作用, 从而激活 T 细胞的杀伤作用。但是, 在实际临床应用中, 免疫治疗仍面临免疫应答率低、耐药性高等问题 [5]。

放疗与免疫治疗均存在各自的局限性, 因此, 为了获得更好的临床治疗效果, 多种肿瘤治疗手段的联合应用成为当下临床研究的重点方向 [6] [7]。其中, 放疗与免疫治疗联合可增强抗肿瘤的效果, 发挥显著的协同作用。研究发现, 放疗具有免疫调节作用 [8]。于金明等人对放疗与免疫治疗联合应用的相关机制进行了系统性综述 [9], 指出放疗可促进免疫应答, 主要通过释放肿瘤相关抗原, 激活相应的免疫细胞, 最终促进 T 细胞的浸润与活化。但是, 放疗也会使得免疫抑制因子上调与免疫抑制性细胞增加 [10], 故放疗对免疫的作用具有两面性。Lynch 等人发现, 将放疗与免疫治疗联合应用, 能够整体提升抗肿瘤效果, 从而使放疗对免疫的正向调节作用最大化 [11]。

为了更好地发挥放疗与免疫治疗联用的效果, 提升放疗对免疫的增强作用, 同时降低免疫抑制作用, 需探索两者联用时的最佳放疗剂量、时序安排等。对此, Moore 等人提出了一种放射治疗方法 PULSAR (个性化超分割立体定向适应性放疗), 即让患者每隔几周接受大剂量或脉冲辐射, 其研究发现, 一定时间的放疗间隔有助于提高放疗与免疫治疗间的协同效应 [12], 说明分次放疗的时间间隔的差异会导致放疗与免疫联合治疗的疗效差异。为了探索合适的放疗间隔时间, Rouf 等人建立微分方程数学模型, 引入激活函数刻画放疗与免疫的协同效应。在该工作中, 作者基于模型分析得到, 当分次放疗时间间隔为 9 天时, 可使得放疗对免疫增强的最大化 [13]。然而, 临床上更关注的是放疗与免疫治疗结合的整体疗效, 而不仅仅是放疗诱导的免疫疗效增幅。因此, 本文通过分析放疗的最优时间间隔与最佳首次放疗时间点, 探究二者联合作用的整体疗效最大化问题。

2. 数学模型

2.1. 实验过程

本文考虑的治疗过程以及动力学模型主要基于 Rouf 等人的工作, 下面对该治疗过程进行简要介绍。在进行治疗之前, Rouf 等人首先将 Lewis 肺癌细胞皮下注射到小鼠右腿进行培养, 当肿瘤体积达到 $150\text{ mm}^3 \sim 200\text{ mm}^3$ 时, 将小鼠分配到不同的治疗组, 包括仅使用免疫药组(简记为仅 α -PDL1 组)、D1 组、D1 + α -PDL1 组、D10 以及 D10 + α -PDL1 组以及对照组, 其中 D1、D10 分别表示仅进行放疗且两次放疗间隔时间为 1 天、10 天, 单次放疗剂量为 10 Gy, α -PDL1 组在第 12 天开始免疫治疗[13]。具体治疗过程参考图 1。

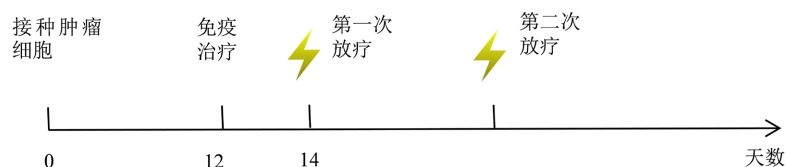


Figure 1. The experimental process of the combined application of radiotherapy and immunotherapy

图 1. 放疗与免疫治疗联合应用的实验过程

2.2. 模型假设

在建立动力学模型之前, 作如下假设:

- (1) 放疗可触发效应 T 细胞的浸润与激活, 并且这一过程具有时滞, 需要在放疗后几天才可完成;
- (2) 肿瘤细胞呈指数增长, 其死亡只能通过放疗或者由效应 T 细胞的杀伤作用完成;
- (3) 若无免疫治疗, 则免疫杀伤效应忽略不计。

2.3. 动力学模型

Rouf 等人所建立的动力学模型包括肿瘤细胞 $C(t)$ 、死亡肿瘤细胞 $D(t)$ 、新浸润的 T 细胞 $N(t)$ 和重编程 T 细胞 $I(t)$ 之间的相互作用。其中, 新浸润的 T 细胞代表的是由放疗诱导的浸润到肿瘤微环境且尚未成熟的 T 细胞, 对辐射敏感; 重编程 T 细胞指的是放疗后由新浸润的 T 细胞分化成熟或原本驻留在肿瘤微环境中的 T 细胞, 对辐射耐受[12]。这四类细胞的关系见图 2: 放疗造成肿瘤细胞死亡, 诱导 T 细胞浸润, 同时新浸润 T 细胞受肿瘤微环境影响, 一部分转化为重编程 T 细胞; 无论是新浸润 T 细胞, 还是重编程 T 细胞均会杀伤肿瘤细胞, 且肿瘤微环境对这两类细胞均有一定的抑制作用。

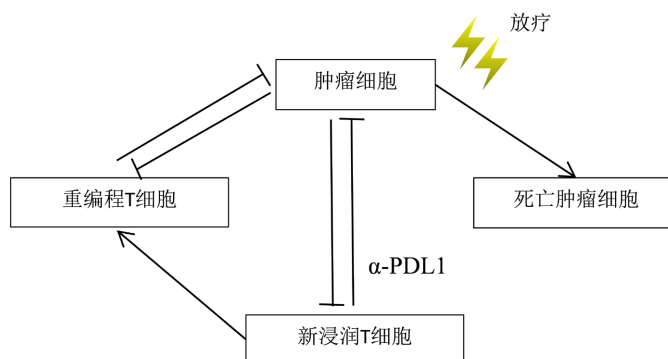


Figure 2. The interaction of cells in radiotherapy and immunotherapy

图 2. 放疗与免疫治疗中细胞的相互作用

不同治疗方案下肿瘤细胞 $C(t)$ 、死亡肿瘤细胞 $D(t)$ 、新浸润的 T 细胞 $N(t)$ 和重编程 T 细胞 $I(t)$ 的动力学模型如下[13]。

(1) 若放疗与免疫结合, 且两次放疗时刻分别为 t_r^1, t_r^2 , 在 $t \neq t_r^i$ 且 $t \geq t_{immu}$ 时, 其中 t_{immu} 为免疫治疗开始时间, 肿瘤细胞与免疫细胞满足如下动力学方程:

$$\frac{dC}{dt} = \underbrace{\mu C}_{\text{肿瘤生长}} - \underbrace{f_1 CN}_{\text{新浸润T细胞杀伤}} - \underbrace{f_2 CI}_{\text{重编程T细胞杀伤}}, \quad (1)$$

$$\frac{dD}{dt} = \underbrace{f_1 CN + f_2 CI}_{\text{被免疫细胞杀伤的肿瘤细胞}} - \underbrace{cD}_{\text{死亡肿瘤细胞清除}}, \quad (2)$$

$$\frac{dN}{dt} = \underbrace{\gamma N}_{\text{T细胞自然浸润}} - \underbrace{\lambda N}_{\text{转化为I}} - \underbrace{g_1 N}_{\text{自然耗竭}} + \underbrace{F(t-t_r^i)\rho}_{\text{辐射诱导招募的T细胞}}, \quad (3)$$

$$\frac{dI}{dt} = \underbrace{\lambda N}_{\text{从N转化}} - \underbrace{g_2 I}_{\text{自然耗竭}} + \underbrace{F((t-t_r^i)-\tau)\phi}_{\text{辐射诱导的免疫增强效应}}, \quad (4)$$

其中, μ 为肿瘤自然增长率; f_1, f_2 为 T 细胞对肿瘤细胞的比杀伤速率; c 为死亡肿瘤细胞的清除速率; γ 为新浸润 T 细胞的流入速率; λ 为单位新浸润 T 细胞转化为重编程 T 细胞的速率; g_1, g_2 为 T 细胞的自然耗竭速率; ρ, ϕ 为辐射诱导的招募/激活参数; τ 为延迟时间窗口(一般为 5~9 h); 放射诱导的免疫激活函数

$$F(t) = \tanh(t), t \geq 0.$$

在放疗时刻 $t = t_r^i$, 单次放疗产生的脉冲杀伤效应满足如下方程(细胞的存活分数通过 LQ 模型[14]计算):

$$C(t_r^{i,+}) = e^{-\alpha d - \beta d^2} \cdot C(t_r^{i,-}), \quad (5)$$

$$D(t_r^{i,+}) = (1 - e^{-\alpha d - \beta d^2}) \cdot C(t_r^{i,-}) + D(t_r^{i,-}), \quad (6)$$

$$N(t_r^{i,+}) = e^{-\alpha d - \beta d^2} \cdot N(t_r^{i,-}), \quad (7)$$

$$I(t_r^{i,+}) = I(t_r^{i,-}), \quad (8)$$

其中, α 与 β 为 LQ 模型中的参数, 分别表示射线造成的细胞线性损伤项和二次损伤项的系数。

(2) 对于仅 α -PD-L1 组, 肿瘤细胞 $C(t)$ 以及死亡肿瘤细胞 $D(t)$ 依然满足方程(1)和(2)。由于没有放疗所诱导的免疫激活作用, 所以方程(3)和(4)中的 $F(t-t_r^i)$, $F((t-t_r^i)-\tau)$ 不起作用。此时, $N(t)$ 和 $I(t)$ 的动力学方程修正为:

$$\frac{dN}{dt} = \underbrace{\gamma N}_{\text{T细胞自然浸润}} - \underbrace{\lambda N}_{\text{转化为I}} - \underbrace{g_1 N}_{\text{自然耗竭}}, \quad (9)$$

$$\frac{dI}{dt} = \underbrace{\lambda N}_{\text{从N转化}} - \underbrace{g_2 I}_{\text{自然耗竭}}, \quad (10)$$

(3) 对于对照组, 由于不考虑免疫细胞的杀伤效应, 则肿瘤细胞和死亡的肿瘤细胞满足如下动力学方程:

$$\frac{dC}{dt} = \underbrace{\mu C}_{\text{肿瘤生长}}, \quad (11)$$

$$\frac{dD}{dt} = - \underbrace{cD}_{\text{死亡细胞清除}}. \quad (12)$$

为了方便表述, 令 $\mathbf{x}(t) = (C, D, N, I)^T$, 并将方程(1)~(4)和(5)~(8)简记为

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \begin{pmatrix} \frac{dC}{dt} \\ \frac{dD}{dt} \\ \frac{dN}{dt} \\ \frac{dI}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_1(\mathbf{x}, t) \\ f_2(\mathbf{x}, t) \\ f_3(\mathbf{x}, t) \\ f_4(\mathbf{x}, t) \end{pmatrix} \triangleq f(\mathbf{x}, t),$$

$$\mathbf{x}(t_i^+) = \begin{pmatrix} C(t_r^{i,+}) \\ D(t_r^{i,+}) \\ N(t_r^{i,+}) \\ I(t_r^{i,+}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} e^{-\alpha d - \beta d^2} & 0 & 0 & 0 \\ 1 - e^{-\alpha d - \beta d^2} & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & e^{-\alpha d - \beta d^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C(t_r^{i,-}) \\ D(t_r^{i,-}) \\ N(t_r^{i,-}) \\ I(t_r^{i,-}) \end{pmatrix} \triangleq S \mathbf{x}(t_i^-),$$

其中 $f_1(\mathbf{x}, t)$, $f_2(\mathbf{x}, t)$, $f_3(\mathbf{x}, t)$, $f_4(\mathbf{x}, t)$ 分别为方程(1)~(4)的右端函数。

对于对照组, 则令 $\tilde{\mathbf{x}}(t) = (C, D)^T$, 并将方(11)~(12)简记为

$$\dot{\tilde{\mathbf{x}}}(t) = \begin{pmatrix} \frac{dC}{dt} \\ \frac{dD}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu C \\ -cD \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu & 0 \\ 0 & -c \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C \\ D \end{pmatrix} \triangleq P \tilde{\mathbf{x}}(t).$$

3. 最优控制模型

在上述实验过程中, 免疫治疗开始时间固定为第 12 天, 每次放疗剂量固定为 10 Gy, 本文将首次放疗时间与分次放疗时间间隔作为优化的决策变量, 分别记为 t_{star} 和 t_s 。下面将针对两种不同的目标函数建立相应的最优控制问题:

(1) 肿瘤总体积最小化

肿瘤总体积最小化问题, 即在给定时间 $t_{\max}$ 内, 通过选取合适的决策变量 t_{star} 和 t_s , 使得 $t_{\max}$ 时刻的肿瘤总体积 $V(t_{\max})$ 最小化, 其中 $V(t_{\max}) = C(t_{\max}) + D(t_{\max})$ 。具体描述如下:

$$\begin{aligned} & (\text{MOCP}_1) \quad \min_{t_{star}, t_s} V(t_{\max}) \\ & \text{s.t.} \quad \begin{cases} \dot{\tilde{\mathbf{x}}}(t) = P \tilde{\mathbf{x}}(t), 0 \leq t \leq t_{immu} \\ \dot{\mathbf{x}}(t) = f(\mathbf{x}, t), t \neq t_r^i \text{ 且 } t_{immu} \leq t \leq t_{\max} \\ \mathbf{x}(t_r^{i,+}) = S \mathbf{x}(t_r^{i,-}), t = t_r^i \\ \tilde{\mathbf{x}}(0) = \tilde{\mathbf{x}}_0, \\ \mathbf{x}(t_{immu}) = \mathbf{x}_{immu}, \\ t_0 \leq t_{star} \leq t_{\max}, \\ t_{s0} \leq t_s \leq t_q. \end{cases} \end{aligned}$$

其中, $\tilde{\mathbf{x}}_0(t) = (T_0, D_0)^T$, $\mathbf{x}_{immu} = (\tilde{\mathbf{x}}^T(t_{immu}), N_0, I_0)^T$ 为状态变量的初值, t_0 , $t_{\max}$ 分别为首次放疗时间 t_{star}

的上下界, t_{s0} , t_q 分别为分次放疗时间间隔 t_s 的上下界。

问题(MOCP₁)为固定终端时刻的 Mayer 型最优控制模型。

(2) 生存时间最大化

假设肿瘤体积达到某一临界值 $V_{\max}$ 时, 会导致小鼠的死亡。那么, 生存时间最大化问题描述为: 选取合适的决策变量 t_{star} 与 t_s , 使得 $V(t_{stop})$ 首次达到阈值 $V_{\max}$ 的时间 t_{stop} 最大化, 其中 $V(t_{stop}) = C(t_{stop}) + D(t_{stop})$ 。具体描述如下:

$$\begin{aligned} & \text{(MOCP}_2\text{)} \quad \max_{t_{star}, t_s} t_{stop} \\ & \text{s.t.} \begin{cases} \dot{\tilde{x}}(t) = P \tilde{x}(t), 0 \leq t \leq t_{immu} \\ \dot{x}(t) = f(x, t), t \neq t_r^i \text{ 且 } t_{immu} \leq t \leq t_{stop} \\ x(t_r^{i,+}) = S x(t_r^{i,-}), t = t_r^i \\ \tilde{x}(0) = \tilde{x}_0, \\ x(t_{immu}) = x_{immu}, \\ V(t_{stop}) = V_{\max}, \\ t_0 \leq t_{star} \leq t_{\max}, \\ t_{s0} \leq t_s \leq t_q. \end{cases} \end{aligned}$$

问题(MOCP₂)为具有终端约束的时间最优控制问题。

4. 数值结果与讨论

4.1. 数值结果

本文采用模拟退火算法[15]-[17], 对决策变量 t_{star} 、 t_s 进行优化。其中, 根据文献[13], 动力学模型的参数值见表 1, 并取 $t_0 = 15$, $t_{s0} = 1$, $t_q = 30$, $t_{\max} = 40$, $V_{\max} = 5000 \text{ mm}^3$ 。

Table 1. System resulting data of standard experiment

表 1. 模型参数拟合取值

参数符号	拟合数值	单位
μ	0.23	$\text{mm}^3 \cdot \text{day}^{-1}$
α	0.0229	Gy^{-1}
β	0.0114	Gy^{-2}
f_2	0.0107	$\text{C}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$
f_1	0.0110	$\text{C}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$
γ	0.0097	$\text{C} \cdot \text{day}^{-1}$
c	0.0087	$\text{mm}^3 \cdot \text{day}^{-1}$
ρ	1.05	C
λ	0.0107	$\text{C} \cdot \text{day}^{-1}$
ϕ	1.02	C
g_1	0.5613	$\text{C} \cdot \text{day}^{-1}$
g_2	0.1000	$\text{C} \cdot \text{day}^{-1}$
τ	5	days

注: C:10³ 细胞数。

问题(MOCP₁)的具体优化结果见表2与图3。由表2与图3可以看到, 最优的联合治疗策略为: 当免疫治疗开始时间为第12天时, 则在第15天进行第一次放疗($t_{star} = 15$), 并间隔一天进行第二次放疗($t_s = 1$), 这种方案在第40天的肿瘤总体积最小, 为1232.3 mm³。

问题(MOCP₂)的优化结果见表3与图3。同样地, 由表3与图3可以看出, 当免疫治疗开始时间为第12天时, 则在第15天进行第一次放疗($t_{star} = 15$), 分次放疗时间间隔为1天($t_s = 1$)时, 小鼠的生存时间最长, 达到52.13天。图3为两种最优控制问题得到的治疗策略下第0~40天的肿瘤总体积模拟曲线。

从两种最优控制模型的优化结果来看, 当免疫治疗开始的时间为第12天时, 无论是给定时间 t_{max} , 寻求肿瘤总体积最小化的最优控制问题, 还是给定肿瘤最终的总体积 V_{max} 的情况下, 寻求生存时间最大化的最优控制问题, 所得到的优化结果均为 $t_{star} = 15$ 和 $t_s = 1$ 。

Table 2. The optimization result of the problem (MOCP₁)

表 2. 问题(MOCP₁)的优化结果

目标函数	t_{star} (天)	t_s (天)	最终肿瘤总体积(mm ³)
$\min_{t_{star}, t_s} V(t_{max})$	15	1	1232.3

Table 3. The optimization result of the problem (MOCP₂)

表 3. 问题(MOCP₂)的优化结果

目标函数	t_{star} (天)	t_s (天)	生存时间(天)
$\max_{t_{star}, t_s} t_{stop}$	15	1	52.13

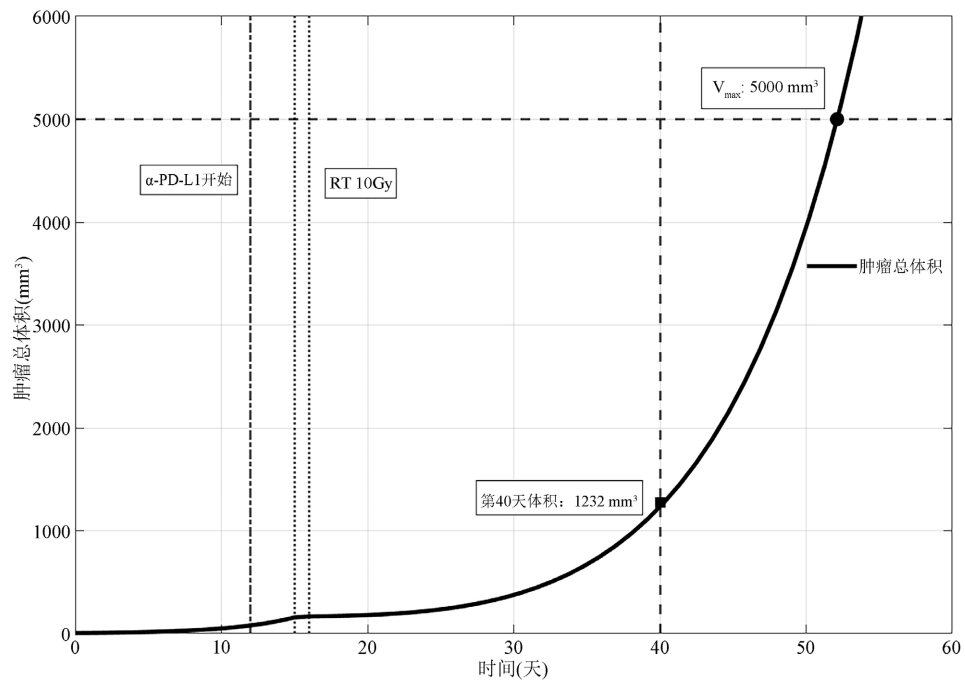


Figure 3. The graph of the total tumor volume under the optimal strategy of this article. The vertical lines represent the moment of single radiotherapy, the vertical dotted lines represent the start time of immunotherapy, the vertical dashed lines represent t_{max} , and the horizontal dashed lines represent V_{max} .

图 3. 本文最优策略下肿瘤总体积曲线图。竖点线表示单次放疗时刻, 竖点划线表示免疫治疗开始时刻, 竖虚线表示 t_{max} , 水平虚线表示 V_{max}

在 Rouf 等人的研究中, 认为分次放疗时间间隔为 9 天能使得放疗对免疫的增幅最大化[13]。为此, 将本文的优化治疗策略和文献[13]的最优策略下肿瘤总体积的变化情况进行比较, 并且将单独放疗组(D1 组、D9 组)的情况加入对比, 四种治疗方案的肿瘤总体积变化曲线见图 4。图中, 实线表示本文的优化治疗策略, 点划线表示 Rouf 等人的治疗策略, 虚线表示 D9 组, 点线表示 D1 组。可以看出, 在 40 天之内, 免疫治疗与放疗联合组的曲线(实线与点划线)最终体积不超过 1600 mm^3 , 单独放疗组的曲线(虚线与点线)最终体积接近 3500 mm^3 , 说明放疗与免疫治疗的联合能有效控制肿瘤增长。此外, 不论是否联合免疫治疗, 分次放疗时间间隔为 1 天的肿瘤总体积始终低于间隔 9 天的策略, 说明短时间间隔的放疗能更好地控制肿瘤增长, 表明本文的优化治疗策略对肿瘤体积的控制更有效。

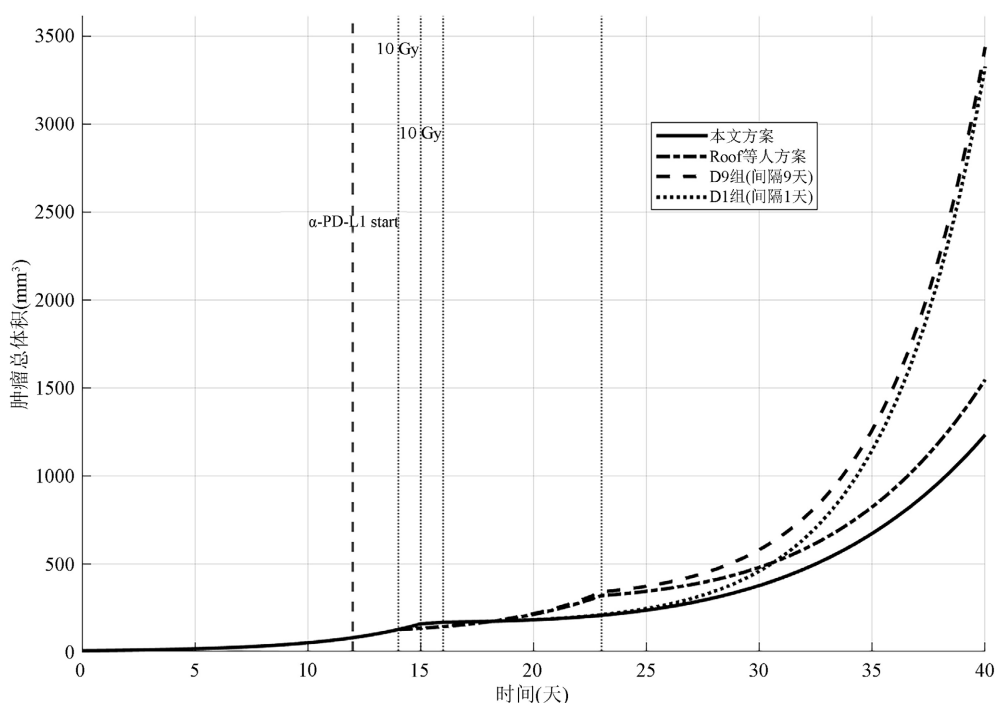


Figure 4. Comparison of the overall tumor volume curves for the four treatment regimens. The vertical lines represent the moment of single radiotherapy, and the vertical dashed lines represent the start time of immunotherapy

图 4. 四种治疗方案的肿瘤总体积曲线对比。竖点线表示单次放疗时刻, 竖虚线表示免疫治疗开始时刻

4.2. 灵敏度分析

4.2.1. 单变量灵敏度分析

为了分析两个决策变量的敏感性, 本文采用蒙特卡洛随机采样方法, 在取值范围内分别对决策变量 t_{star} 与 t_s 随机采样, 生成均匀分布的随机点, 并对每一个点计算目标函数值。

图 5 是在不同采样点下第 40 天的肿瘤总体积的变化, 每一个点表示不同的治疗方案下第 40 天的肿瘤总体积。从首次放疗时间 t_{star} 来看, 当 $t_{star} \leq 20$ 时, 图中点的颜色均为深蓝色, 此时在到达第 40 天的肿瘤总体积小于 5000 mm^3 , 说明越早进行放疗, 治疗的效果越好; 当 $t_{star} \geq 30$ 时, 图中点的颜色逐渐由绿色过渡为红色, 对应的最终体积超过 $15,000 \text{ mm}^3$, 说明疗效不断下降; 当 $t_{star} \geq 35$ 天时, 无论 t_s 如何选择, 图中点的颜色均为红色, 说明 t_{star} 是治疗方案中的决定性因素。从分次放疗时间间隔 t_s 来看, 当 t_s 较短时, 图中点的颜色整体偏蓝, 说明短时间间隔的脉冲放疗治疗效果较好; 当 t_s 较长时, 图中点的颜色偏

红, 说明间隔时间较长时肿瘤无法得到控制。总体而言, 图 5 中左下角是深蓝色的聚集区, 说明选取较早的首次放疗时间与较短的 t_s 具有更好的疗效。

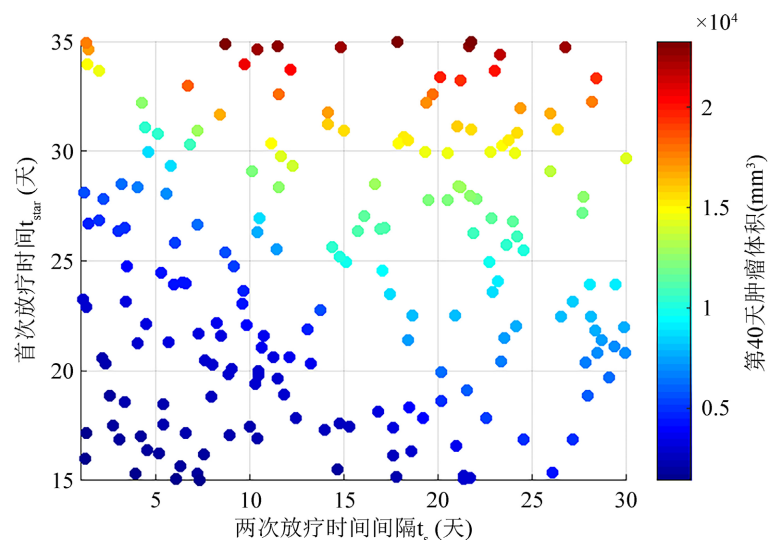


Figure 5. The total tumor volume on the 40th day at different sampling points of (t_{star}, t_s) . Each colored point represents a group of randomly sampled treatment plans. The bluer the color, the smaller the total tumor volume on the 40th day for the parameter value represented by that color; the redder the color, the larger the total tumor volume

图 5. (t_{star}, t_s) 的不同采样点下第 40 天的肿瘤总体积。每一个彩色点代表一组被随机采样的治疗方案, 颜色越蓝说明该参数取值下的第 40 天的肿瘤总体积越小, 颜色越红说明肿瘤总体积越大

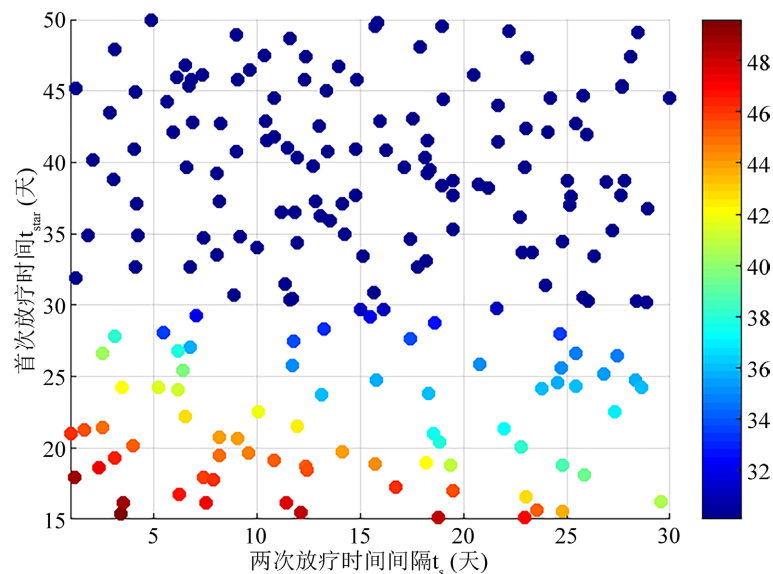


Figure 6. The changes in survival time at different sampling points of (t_{star}, t_s) . Each colored point represents a group of randomly sampled treatment plans. The redder the color, the longer the time it takes to reach the threshold, indicating better efficacy; the bluer the color, the shorter the time it takes to reach the threshold, indicating poorer efficacy

图 6. (t_{star}, t_s) 的不同采样点下生存时间的变化。每一个彩色点代表一组被随机采样的治疗方案, 当颜色越红, 表示达到阈值的时间越长, 疗效越好; 当颜色越蓝, 说明达到阈值的时间越短, 疗效越差

图 6 表示的是不同采样点下生存时间的变化。从首次放疗时间 t_{star} 来看, 当 $t_{star} \leq 20$ 时, 图中点的颜色整体偏红, 对应的生存时间在 48 天左右, 表示肿瘤增长较缓慢; 当 $t_{star} \geq 30$ 时, 图中点的颜色均为深蓝色, 对应的生存时间在 30 天以下, 表明肿瘤没有得到有效的控制。从分次放疗时间间隔 t_s 来看, 当 t_s 较短时, 图中点的颜色整体偏红, 代表短时间间隔的放疗可使肿瘤得到较好的控制; 当 t_s 较长时, 图中点的颜色逐渐从红色过渡到绿色, 代表长时间间隔的放疗疗效在下降。总体而言, 当 $t_{star} \geq 30$ 时, 无论 t_s 选取何值, 均无可观的疗效。此外, 图 6 左下角是红色的聚集区, 说明尽早开始首次放疗, 同时缩短分次放疗时间间隔, 对于肿瘤的治疗具有较好的疗效。

从图 5 与图 6 可以看出, 当 t_{star} 变化时, 两张图的颜色都发生剧烈变化, 说明疗效变化明显。但是, 仅观察 t_s 的变化, 散点颜色整体相近, 并且当 t_{star} 启动过晚, 无论如何调整 t_s , 所得到的结果均不太理想, 表示 t_{star} 对治疗疗效的影响显著高于 t_s 。

4.2.2. 全局灵敏度分析

本文采用偏秩相关系数方法(PRCC), 在取值范围内分别对决策变量 t_{star} 与 t_s 进行全局敏感性分析。问题(MOCP₁)中 t_{star} 与 t_s 的全局敏感性分析结果见表 4。由表 4 可以看出, 两个决策变量的 PRCC 分别为 0.9777 与 0.7628, 且显著检验值 p 趋于零, 均表现为显著正向相关性, 即当 t_{star} 与 t_s 逐渐增长时, 最终肿瘤总体积显著增大, 这与问题(MOCP₁)的优化结果相符。可以看出, t_{star} 的 PRCC 系数大于 t_s 的, 说明 t_{star} 的敏感度高于 t_s , 是影响疗效的决定性因素。PRCC 收敛性的检验结果图 7, 当样本量 ≥ 50 时, t_{star} 的 PRCC 稳定在 0.97 到 0.98 之间; 当样本量 ≥ 200 时, t_s 的 PRCC 稳定在 0.77 左右。本文采用 1000 组样本开展分析, 两个决策变量收敛所需的样本量小于 1000, 说明 PRCC 值无抽样误差。

问题(MOCP₂)中 t_{star} 与 t_s 的全局敏感性分析结果见表 5。由表 5 可以看出, 两个决策变量的 PRCC 分别为 -0.7992 与 -0.1203, 且显著检验值 $p < 10^{-16}$, 均表现为显著负向相关性, 即当 t_{star} 与 t_s 逐渐增长时, 生存时间越短, 这与问题(MOCP₂)的优化结果相符。同样地, 可明显看出 t_{star} 的 PRCC 系数小于 t_s 的, t_{star} 与生存时间呈强负相关性, 说明 t_{star} 的敏感度远高于 t_s 。PRCC 收敛性的检验结果如图 8, 当样本量 ≥ 50 时, t_{star} 的 PRCC 稳定在 -0.80, 波动小; 当样本量 ≥ 500 时, t_s 的 PRCC 逐步收敛至 -0.11~0.13 之间。此问题中采用 100,000 组样本开展分析, 两个决策变量收敛所需的样本量均远小于 100,000, 说明 PRCC 值无抽样误差。

Table 4. The global sensitivity analysis results of the problem (MOCP₁)

表 4. 问题(MOCP₁)的全局敏感性分析结果

决策变量	PRCC	p	显著性
t_{star}	0.9777	0.0000e+00	***
t_s	0.7628	0.0000e+00	***

注: 显著性标记: *** $p < 0.001$ 。

Table 5. The global sensitivity analysis results of the problem (MOCP₂)

表 5. 问题(MOCP₂)的全局敏感性分析结果

决策变量	PRCC	p	显著性
t_{star}	-0.7992	0.0000e+00	***
t_s	-0.1203	0.0000e+00	***

注: 显著性标记: *** $p < 0.001$ 。

通过表 4 与表 5 均可以得到 t_{star} 的敏感性大于 t_s , 表示 t_{star} 是影响疗效的核心因素, 这与图 5 和图 6 的结果相符, 即尽早启动放疗与缩短分次放疗时间间隔时, 放疗与免疫治疗联合效果最好。同时, 表 4 与表 5 中 t_{star} 与 t_s 的 p 值均趋于 0, 说明 t_{star} 与 t_s 对肿瘤总体积的影响并非抽样随机噪声, 具备统计学可信度。

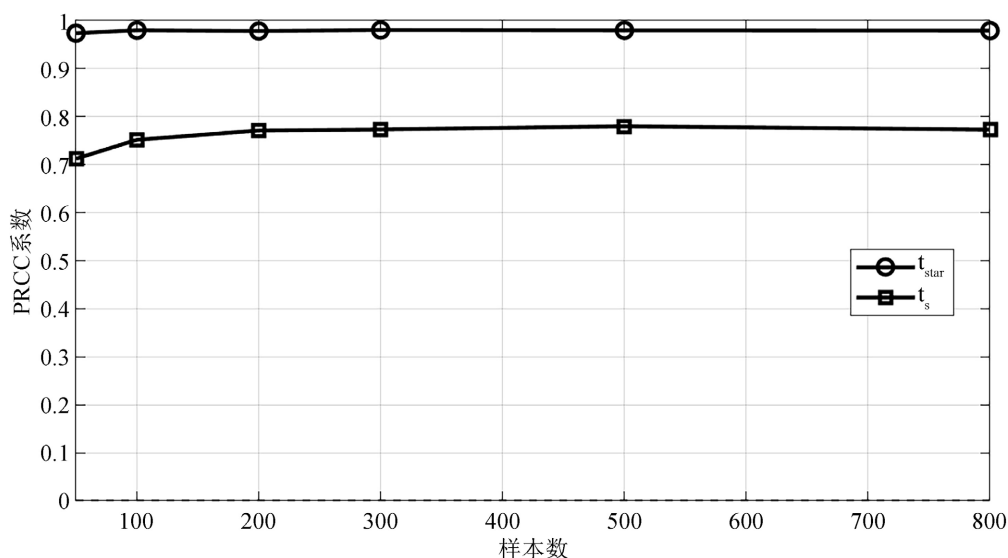


Figure 7. Convergence analysis of PRCC for the problem (MOCP₁)

图 7. 问题(MOCP₁)的 PRCC 收敛性分析

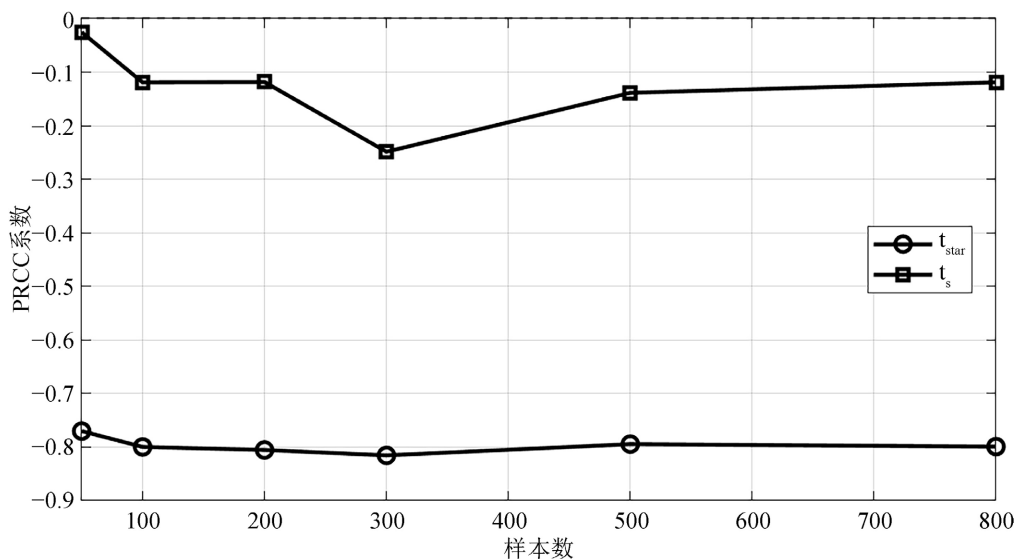


Figure 8. Convergence analysis of PRCC for the problem (MOCP₂)

图 8. 问题(MOCP₂)的 PRCC 收敛性分析

5. 结论

本文构建了两种最优控制模型, 对 t_{star} 和 t_s 进行优化。最终两种最优控制模型得到相同的结论: 当放疗与免疫治疗联合应用时, 尽早开始首次放射治疗且尽可能缩短分次放疗时间间隔, 肿瘤总体积控制的效果最好。此外, 首次放疗时间对于肿瘤控制的影响远高于分次放疗时间间隔的影响, 说明早发现, 早诊断, 早治疗的重要性。

基金项目

福建省自然科学基金面上项目(2025J01674)。

参考文献

- [1] Force, L.M., Kocarnik, J.M., May, M.L., Bhangdia, K., Crist, A., Penberthy, L., *et al.* (2025) The Global, Regional, and National Burden of Cancer, 1990-2023, with Forecasts to 2050: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*, **406**, 1565-1586. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01635-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01635-6)
- [2] Bhat, G.R., Hyole, R.G. and Li, J. (2021) Head and Neck Cancer: Current Challenges and Future Perspectives. *Advances in Cancer Research*, **152**, 67-102. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2021.05.002>
- [3] Robinson, D.J., Barsoumian, H.B., Nalin, A.P., Verma, V., Niedzielski, J.S., Puebla-Osorio, N., *et al.* (2026) Real-World Guide for Delivering Immunotherapy with Radiation Therapy. *Practical Radiation Oncology*, **16**, 222-233. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2025.06.013>
- [4] Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., Weber, R.W., Sosman, J.A., Haanen, J.B., *et al.* (2010) Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **363**, 711-723. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003466>
- [5] Gutiontov, S.I., Pitroda, S.P., Chmura, S.J., Arina, A. and Weichselbaum, R.R. (2020) Cytoreduction and the Optimization of Immune Checkpoint Inhibition with Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **108**, 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.12.033>
- [6] 王一鸣, 于兰, 刘龔浩, 等. 局部晚期不可切除非小细胞肺癌放射免疫联合治疗研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2026, 35(1): 78-83.
- [7] Jiang, J., Li, H., Ma, Q., Liu, J., Ren, F., Song, Y., *et al.* (2025) Synergies between Radiotherapy and Immunotherapy: A Systematic Review from Mechanism to Clinical Application. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1554499. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1554499>
- [8] Hartley, F., Ebert, M. and Cook, A.M. (2025) Leveraging Radiotherapy to Improve Immunotherapy Outcomes: Rationale, Progress and Research Priorities. *Clinical & Translational Immunology*, **14**, e70030. <https://doi.org/10.1002/cti2.70030>
- [9] 于金明, 滕菲菲. 放疗与免疫治疗联合应用的相关机制及研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(9): 547-550.
- [10] Deng, L., Liang, H., Burnette, B., Beckett, M., Darga, T., Weichselbaum, R.R., *et al.* (2014) Irradiation and Anti-PD-L1 Treatment Synergistically Promote Antitumor Immunity in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 687-695. <https://doi.org/10.1172/jci67313>
- [11] Lynch, C., Pitroda, S.P. and Weichselbaum, R.R. (2024) Radiotherapy, Immunity, and Immune Checkpoint Inhibitors. *The Lancet Oncology*, **25**, e352-e362. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00075-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00075-5)
- [12] Moore, C., Hsu, C., Chen, W., Chen, B.P.C., Han, C., Story, M., *et al.* (2021) Personalized Ultrafractionated Stereotactic Adaptive Radiotherapy (PULSAR) in Preclinical Models Enhances Single-Agent Immune Checkpoint Blockade. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **110**, 1306-1316. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.03.047>
- [13] Rouf, S., Moore, C., Saha, D., Nguyen, D., Bleile, M., Timmerman, R., *et al.* (2025) PULSAR Effect: Revealing Potential Synergies in Combined Radiation Therapy and Immunotherapy via Differential Equations. *Journal of Theoretical Biology*, **596**, Article 111974. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2024.111974>
- [14] Barendsen, G.W. (1982) Dose Fractionation, Dose Rate and Iso-Effect Relationships for Normal Tissue Responses. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **8**, 1981-1997. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(82\)90459-x](https://doi.org/10.1016/0360-3016(82)90459-x)
- [15] 毛照昉, 王威, 方侃, 等. 基于模拟退火算法的人机协同装配线平衡问题研究[J]. 控制与决策, 2024, 39(10): 3366-3374.
- [16] Li, Y.C., Kucukoc, I. and Tang, X.W. (2021) Two-Sided Assembly Line Balancing That Considers Uncertain Task Time Attributes and Incompatible Task Sets. *International Journal of Production Research*, **59**, 1736-1756. <https://doi.org/10.1080/00207543.2020.1724344>
- [17] 刘雨欣, 李梓响, 郑晨昱, 等. 模型和学习驱动的模拟退火算法求解面向成本的双边装配线平衡问题[J]. 机床与液压, 2026, 54(4): 102-109.